

(19)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11)

N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.059.559

(21)

N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

70.27253

(13)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22)

Date de dépôt..... 23 juillet 1970, à 15 h 35 mn.

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 4-6-1971.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.) .. A 61 k 21/00//C 07 c 69/00; A 23 k 1/00.

(71)

Déposant : Société dite : BIOCHEMIE G.M.B.H. Société à responsabilité limitée, résidant en
Autriche.

(74)

Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

(54)

Nouveaux dérivés de la pleuromutiline et leur préparation.

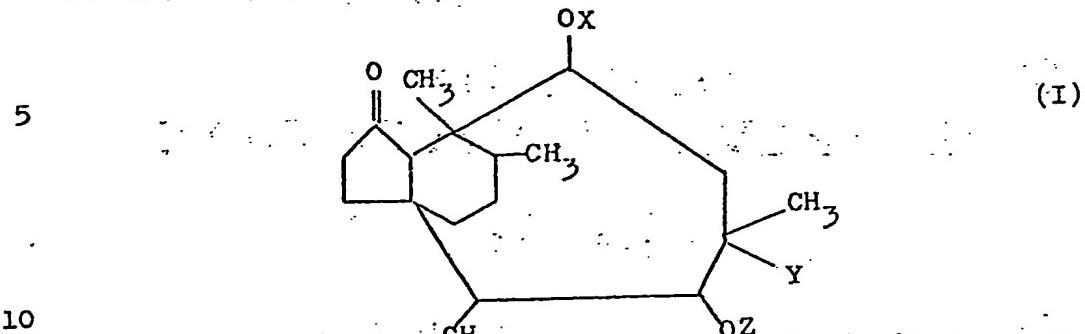
(72)

Invention de : Kurt Riedel.

(33) (32) (31)

Priorité conventionnelle : Demande de brevet déposée en Autriche le 25 juillet 1969,
n. A 7.223/69 au nom de la demanderesse.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la pleuromutiline répondant à la formule I



dans laquelle

15 X représente l'hydrogène ou l'un des groupes
 $\text{-CO-CH}=\text{N}-\text{N=CH-CO-}$, -CO-CO-OCH_3 , -CO-CO-OH , $\text{-CO-CH}_2\text{-R}_1$, -CO-R_2 ,

20 dans lesquels

R_1 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, $\text{-S-CS-O-(C}_1\text{ à C}_5\text{)alkyle}$, ($\text{N,N-tétraméthylène-thiocarbamoyl}$)-thio, $\text{-S-phényle éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles}$, -S-pyridyle , $\text{-S-benzyle ou -S-(C}_1\text{ à C}_5\text{-alkyle éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle, et}$

25 R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

30 Y représente soit un groupe vinyle, soit, si X signifie un groupe $\text{-CO-CH}=\text{N}-\text{N=CH-CO-}$ ou $\text{-CO-CH}_2\text{-NH}_2$, un groupe éthyle, et

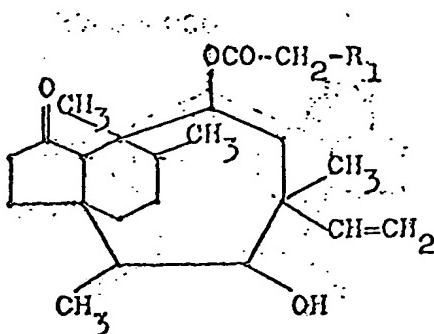
Z représente soit l'hydrogène, soit, si X signifie l'hydrogène, le groupe acétyle.

35 L'invention concerne également un procédé de préparation des nouveaux composés ainsi que leur application en médecine vétérinaire.

Selon le procédé de l'invention,

a) pour préparer les composés de formule Ia

5

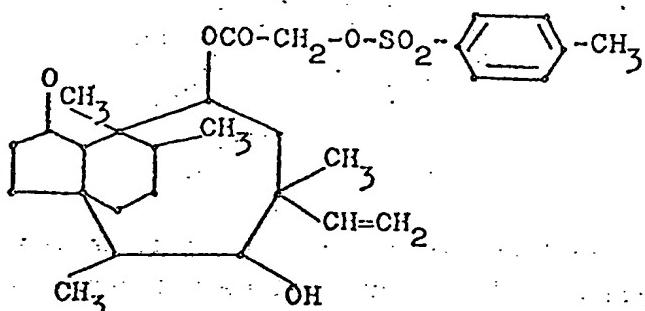


(Ia)

10

dans laquelle R_1 a la signification déjà donnée, on fait réagir la 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline de formule II

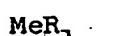
15



(II)

20

avec des composés de formule III



(III)

dans laquelle R_1 a la signification déjà donnée et Me représente un métal alcalin.

25

On peut effectuer cette réaction soit dans un solvant organique inert miscible à l'eau, tel que l'acétone, la méthyl-éthylcétone, l'éthanol, le méthanol ou le diméthylformamide, éventuellement en présence d'eau, soit dans un solvant organique inert non miscible à l'eau. La température sera comprise entre 20 et 60°, de préférence entre 20 et 50°. Si la réaction est effectuée dans un solvant miscible à l'eau, il se forme un précipité de tosylate alcalin qu'on peut éliminer par filtration.

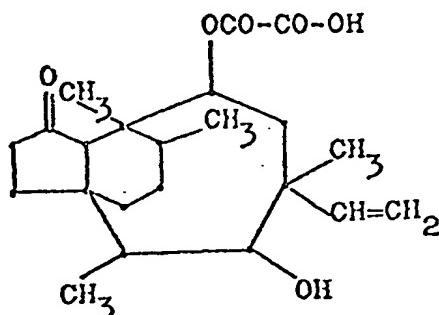
30

b) pour préparer le composé de formule Ib

35

(formule Ib voir page suivante)

5

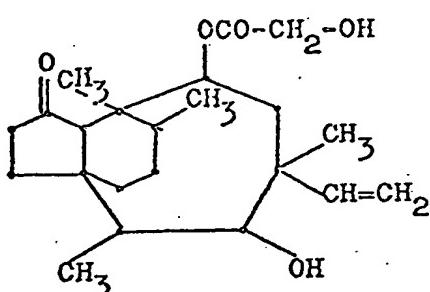


(Ib)

10

on oxyde la pleuromutiline de formule IV

15



(IV)

20

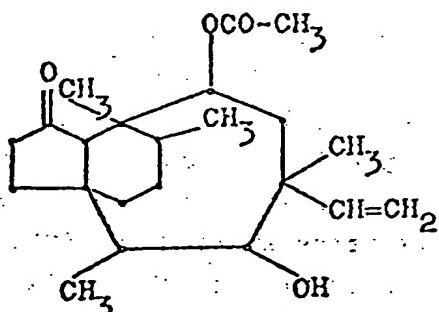
dans l'acétone, au moyen du bioxyde de manganèse activé et
en présence d'un agent basique tel que le carbonate de so-
dium ou de potassium.

On opère avantageusement à la température d'ébullition
du mélange réactionnel, pendant environ 4 à 5 heures.

25

c) pour préparer le composé de formule Ic

30

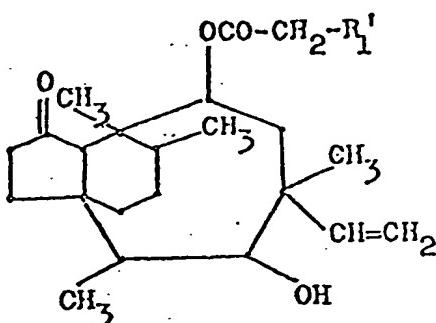


(Ic)

35

on réduit les composés de formule Id
(formule Id voir page suivante)

5



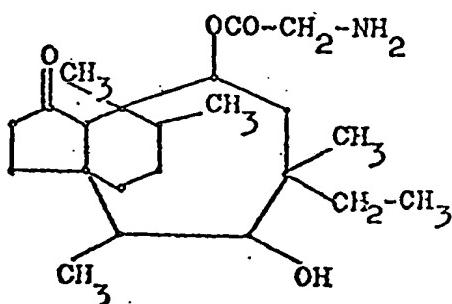
(Id)

10 dans laquelle R_1' représente un atome de brome, d'iode, ou un reste thiocyanato.

On effectue la réduction de préférence au moyen d'amalgame d'aluminium en grenaille, dans un solvant organique inert tel que l'éthanol ou l'isopropanol, à la température 15 d'ébullition du mélange réactionnel pendant 2 à 4 heures.

d) pour préparer le composé de formule Ie

20

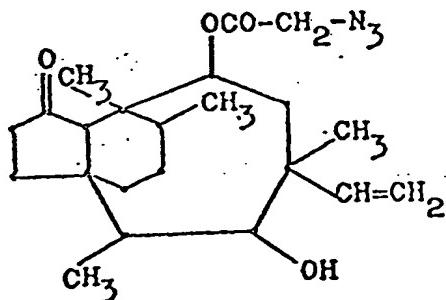


(Ie)

25

on hydrogène le composé de formule If

30



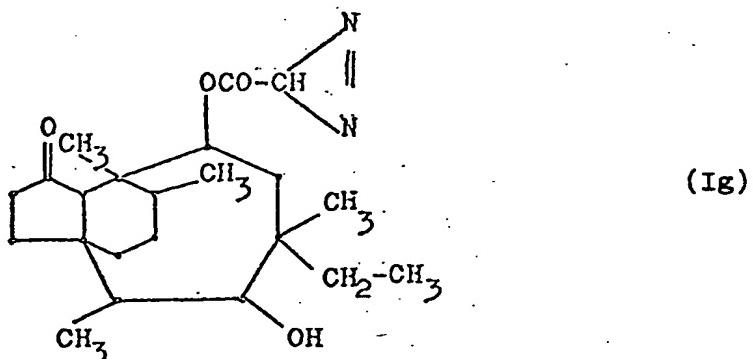
(If)

35

L'hydrogénéation est effectuée avantageusement en présence d'un catalyseur d'hydrogénéation tel que le palladium sur charbon, dans un solvant approprié comme par exemple l'acide acétique glacial, et à la température ambiante.

- 5 e) on prépare le composé de formule Ig

10



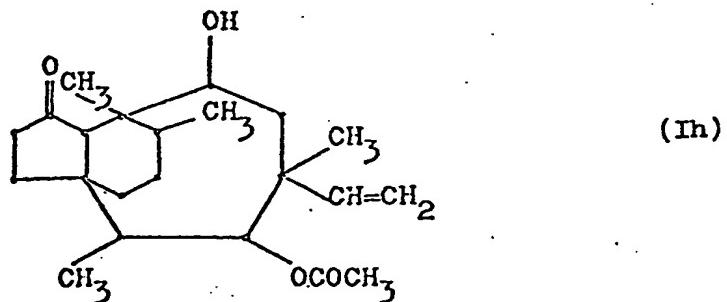
15

- par diazotation du composé de formule Ie.

On effectue de préférence la diazotation au moyen du nitrite de sodium, en solution aqueuse acide, par exemple dans l'acide chlorhydrique dilué, et à une température comprise entre -10 et +5°.

- 20 f) on prépare le composé de formule Ih

25



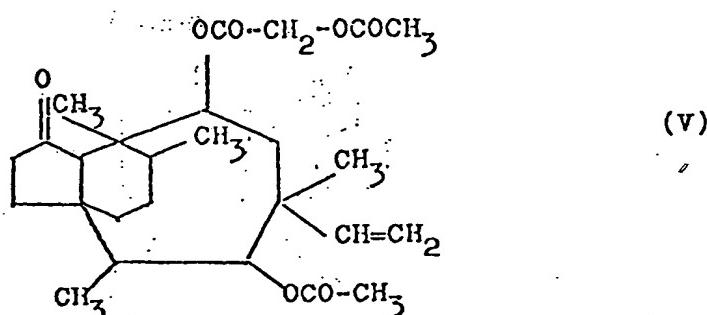
30

- par saponification sélective du composé de formule V

35

(formule V voir page suivante)

5



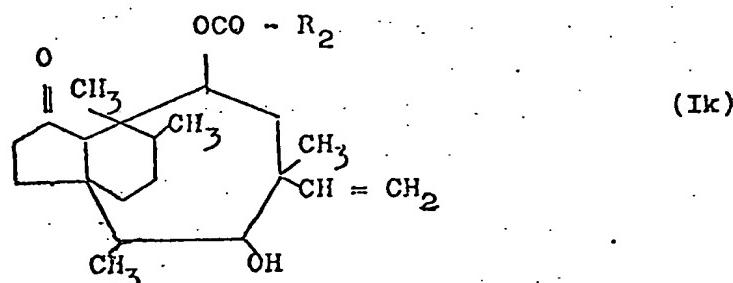
10

On opère avantageusement en milieu acide, de préférence dans un mélange constitué d'un acide minéral et d'un solvant organique inert miscible à l'eau, tel que l'acide chlorhydrique dilué dans l'acétone. On effectue la réaction pendant 30 à 60 minutes, à une température comprise entre 40 et 90°, de préférence entre 50 et 70°.

15

g) on prépare les composés de formule Ik

20



25

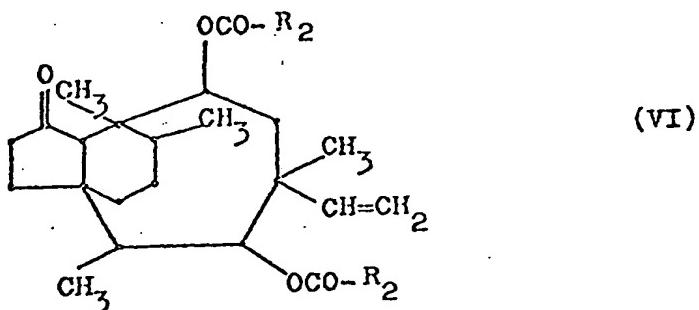
dans laquelle R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, par saponification sélective des composés de formule VI

30

35

(formule VI voir page suivante)

5



10

dans laquelle R₂ a la signification déjà donnée.

On opère avantageusement en milieu alcalin, de préférence dans une solution d'une base minérale forte, telle que l'hydroxyde de sodium, dans un alcool inférieur comme par exemple l'éthanol. On effectue la réaction pendant 1 à 4 heures, à une température comprise entre 20° et la température d'ébullition du mélange, de préférence à la température d'ébullition.

Les composés de formule I de l'invention peuvent être isolés du mélange réactionnel et être purifiés selon les méthodes habituelles.

Le composé de départ répondant à la formule II est nouveau, et peut être préparé par réaction de la pleuromutiline de formule IV avec le chlorure de p-toluènesulfonyle. On opère avantageusement dans un solvant organique inerte, tel que le toluène ou le benzène, de préférence dans un solvant qui serve en même temps d'accepteur d'acides, tel que la pyridine. On effectue la réaction pendant 2 à 4 heures à une température comprise entre -15 et -10°.

Les produits de départ de formule VI peuvent être obtenus en faisant réagir la mutiline avec un anhydride d'acide correspondant, en présence de quantités catalytiques d'acide sulfurique et à des températures comprises entre la température ambiante et 80°. On opère dans un solvant organique inerte tel que le toluène ou le diméthylformamide, à moins que l'anhydride d'acide employé dans la réaction ne puisse servir de solvant, auquel cas il n'est pas nécessaire d'ajouter un solvant.

Les produits de départ de formules IV et V sont connus et peuvent être préparés selon les procédés décrits dans le brevet français n° 1.441.573.

Les produits de départ obtenus selon les méthodes précédemment décrites peuvent être isolés du mélange réactionnel et purifiés selon les méthodes habituelles.

Les dérivés de la pleuromutiline de l'invention sont de remarquables antibiotiques et s'avèrent extrêmement actifs dans la lutte contre les germes pathogènes chez les animaux; ils peuvent donc être utilisés en médecine vétérinaire. Les composés possédant des groupes carboxyliques libres peuvent être transformés selon les méthodes connues en leurs sels solubles dans l'eau et administrés en solution aqueuse. Le composé de formule Ie peut également être transformé en ses sels d'addition d'acides solubles dans l'eau et administré sous cette forme. Les composés de l'invention qui ne sont pas solubles dans l'eau peuvent être directement mélangés aux aliments et présentés ainsi aux animaux. Les dérivés de la pleuromutiline constituent en outre de remarquables additifs aux mélanges alimentaires destinés aux animaux.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes exprimées en degrés centigrades et sont données non corrigées.

25

Exemple 1

14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline

On dissout 95 g de pleuromutiline dans 350 ml de pyridine, on refroidit la solution pendant 20 minutes à -15°, on ajoute en une seule fois 65 g de chlorure de p-toluène-sulfonyle et on agite jusqu'à dissolution complète. On laisse la réaction se poursuivre, en agitant fréquemment, pendant 2 heures à -15° et pendant une heure à la température de l'eau glacée. On poursuit le traitement en versant la solution ainsi obtenue dans 300 à 400 ml d'eau glacée, puis on extrait avec 350 ml de chloroforme. On secoue la solution organique ainsi refroidie d'abord dans de l'eau glacée, puis à trois reprises

dans de l'acide sulfurique 3 N préalablement refroidi (environ un litre en tout), à nouveau dans de l'eau glacée, et enfin dans une solution saturée de bicarbonate de sodium. On sépare la phase chloroformique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore.

- 5 On ajoute au résidu de l'éther de pétrole (fraction hexanique) et après avoir quelque peu tritiqué le mélange, on le laisse cristalliser. Le mélange est alors abandonné pendant la nuit, puis essoré, séché et recristallisé dans environ 350 ml d'isopropanol, ce qui donne la 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline fondant à 146-148°. Après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane, elle fond à 147,5-149,5°.
- 10

		C%	H%
Analyse:	calculé:	65,39	7,57
	trouvé:	65,02	7,70

15 Exemple 2

14-désoxy-14-monochloracétoxy-mutiline

On ajoute une solution de 10,5 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline dans 50 ml d'acétone à une suspension d'un gramme de chlorure de lithium dans 70 ml d'acétone et on chauffe pendant 6 heures à 65°. La réaction terminée on essore le précipité formé, on évapore la solution acétonique et on reprend le résidu par du chloroforme. On secoue la phase chloroformique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On tritue le résidu huileux ainsi obtenu avec de l'hexane et on laisse cristalliser. On obtient, après recristallisation dans l'isopropanol, la 14-désoxy-14-monochloracétoxy-mutiline qui fond à 123-124°.

		C%	H%
Analyse:	calculé:	66,55	8,38
30	trouvé:	66,44	8,48
Spectre IR: γ_{C-Cl} : 788 cm ⁻¹			

Exemple 3:

14-désoxy-14-monoiodo-acétoxy-mutiline

On ajoute une solution de 52 g de 14-désoxy-14-tosyloxy-acétoxy-mutiline dans 150 ml d'acétone à une solution de 17 g

d'iodure de sodium dans 200 ml d'acétone. On laisse la réaction se poursuivre pendant 2 heures tout en chauffant au bain-marie puis on essore le précipité qui s'est formé et on le lave à l'acétone. Après avoir évaporé le filtrat on obtient un résidu huileux qu'on reprend par le chloroforme et qu'on secoue avec de l'eau. On évapore la phase chloroformique et on laisse cristalliser le résidu huileux ainsi obtenu après l'avoir tritiqué avec de l'éther de pétrole. Après recristallisation dans l'isopropanol, la 14-désoxy-14-monoiodo-acétoxy-mutiline ainsi obtenue fond à 119-120°.

Exemple 4

14-désoxy-14-monobromacétoxy-mutiline

En procédant comme à l'exemple 3 mais en faisant réagir pendant 7 heures 53 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline avec 12 g de bromure de sodium dans 400 ml d'acétone et 80 ml d'eau, on obtient la 14-désoxy-14-monobromacétoxy-mutiline qui fond à 113-118°.

Exemple 5

14-désoxy-14-thiocyanatoacétoxy-mutiline

On dissout 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline et 1,1 g de sulfocyanure de potassium dans 70 ml de méthyl-éthylcétone et on porte la solution ainsi obtenue à l'ébullition. On laisse la réaction se poursuivre pendant une demi-heure puis on refroidit la solution et on essore le tosylate de potassium qui s'est formé. On concentre à siccité la solution de méthyl-éthylcétone et on purifie le résidu en le secouant entre du chloroforme et de l'eau. On sèche la solution chloroformique sur sulfate de sodium et on l'évapore. On obtient un résidu huileux qu'on triture avec de l'hexane et qui cristallise pendant cette opération. Après recristallisation dans l'isopropanol, on obtient la 14-désoxy-14-thiocyanatoacétoxy-mutiline qui fond à 134-136°.

		C%	H%
Analyse:	calculé:	65,83	7,93
35	trouvé	65,92	8,12
Analyse spectrale IR (dans le nujol): bande à 2155 cm ⁻¹			

(reste thiocyanato).

Exemple 6

14-désoxy-14-azidoacétoxy-mutiline

On ajoute une solution de 26,6 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline dans 250 ml d'acétone à une solution de 3,5 g d'azoture de sodium dans 32 ml d'eau et on chauffe pendant 3 heures à environ 100°. On filtre le précipité ainsi formé et on évapore à siccité le filtrat à l'évaporateur rotatif sous pression réduite. On dissout le résidu dans 150 ml de chloroforme et on secoue à deux reprises avec de l'eau. On sèche la phase chloroformique sur sulfate de sodium, on évapore et on laisse cristalliser, après addition d'hexane, le résidu huileux ainsi obtenu. On recristallise à deux reprises dans l'isopropanol, puis dans l'acétone, ce qui donne la 14-désoxy-14-azidoacétoxy-mutiline qui fond à 135-140° (avec décomposition).

		C%	H%
Analyse:	calculé:	65,47	8,24
	trouvé:	65,45	8,27

Exemple 7

Dithiocarbonate d'O-éthyle et de S-14-désoxy-pleuromutilyle

On ajoute une solution de 15,9 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline dans 50 ml d'acétone à une solution de 4,8 g de xanthogénate de potassium dans 100 ml d'acétone. Le tosylate de potassium précipite alors immédiatement; pour éviter un précipité trop fin on réunit les deux solutions à chaud (40°). On élimine le précipité par centrifugation et on évapore le filtrat, ce qui donne une huile jaune qui cristallise lentement après addition d'eau. On essore ce produit cristallin, on le lave à plusieurs reprises avec de l'eau et on le sèche. On obtient ainsi le dithiocarbonate d'O-éthyle et de S-14-désoxy-pleuromutilyle sous forme cristalline qu'on recristallise dans l'isopropanol.

		C%	H%
Analyse:	calculé:	62,20	7,94
	trouvé:	61,96	8,04

Exemple 814-désoxy-14-(phénylthio)acétoxy-mutiline

On dissout 0,46 g de sodium dans 50 ml de méthanol, on ajoute 2,2 ml de thiophénol à la solution ainsi obtenue, on 5 refroidit à l'eau glacée et on ajoute par portions une solution de 10,6 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline dans 30 ml d'acétone. On laisse reposer le mélange d'abord à environ 0° puis à la température ambiante; on chauffe ensuite pendant 15 minutes à environ 100°. On évapore le solvant à l'évaporateur rotatif 10 sous pression réduite, on reprend le résidu par 200 ml de chloroform et on le secoue avec de l'eau. On sépare ensuite la phase chloroformique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On fait cristalliser le résidu par addition d'hexane, on essore 15 le précipité et on le sèche. La 14-désoxy-14-(phénylthio)-acétoxy-mutiline ainsi obtenue fond à 120-123°; on peut la recristalliser dans l'isopropanol.

		C%	H%
Analyse:	calculé:	71,46	8,14
	trouvé:	71,26	8,25

Exemple 914-désoxy-14-acétoxy-mutiline

On chauffe pendant 3 heures à l'ébullition 15 g de 14-désoxy-14-thiocyanatoacétoxy-mutiline dans 30 ml d'éthanol absolu en présence de 10 g d'amalgame d'aluminium en grenade. On 25 refroidit, puis on concentre à l'évaporateur rotatif et sous pression réduite le produit de la réaction obtenu sous forme d'une bouillie épaisse. On reprend le résidu par un mélange de chloroform et d'eau, on acidifie à l'aide d'un mélange de 200 ml d'eau glacée et d'acide chlorhydrique dans le rapport 1:2, on secoue 30 la phase chloroformique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. Le résidu obtenu sous forme d'une huile recristallise immédiatement après addition d'éther de pétrole (fraction hexanique). On recristallise à deux reprises dans l'isopropanol, puis dans l'acétone et on obtient la 14-désoxy-14-acétoxy-mutiline qui fond, après sublimation, à 185-186°.

		C%	H%
Analyse:	calculé:	72,89	9,46
	trouvé:	72,62	9,55

On obtient également la 14-désoxy-14-acétoxy-mutiline
 5 par réduction de la 14-désoxy-14-bromacétoxy-mutiline en présence
 d'amalgame d'aluminium en grenaille, selon le procédé décrit
 ci-dessus.

Exemple 10

Oxalate acide en position 14 de la mutiline

10 On chauffe pendant 4 à 5 heures à l'ébullition au reflux 3,4 g de pleuromutiline, 30 g de bioxyde de manganèse activé et 2 g de carbonate de potassium anhydre dans 50 ml d'acétone pure. Après cela on essore, on lave à l'acétone le produit retenu par le filtre, on le chauffe à l'ébullition avec 250 à 300 ml 15 d'éthanol absolu et on essore. On clarifie le filtrat par filtration sur gel de silice et on évapore à siccité la solution alcoolique. On distille à deux reprises le résidu additionné de benzène, on reprend dans l'acétone et on amorce la précipitation, ce qui donne un précipité gélatineux du sel de potassium de 20 l'oxalate acide en position 14 de la mutiline. On le dissout dans l'eau et on acidifie la solution aqueuse avec de l'acide chlorhydrique dilué, ce qui provoque la précipitation de l'oxalate acide en position 14 de la mutiline.

		C%	H%
25 Analyse:	calculé:	67,32	8,22
	trouvé:	66,80	8,27

Exemple 11

14-désoxy-14-aminoacétoxy-dihydro-mutiline

On hydrogène pendant 3 heures à la température ambiante 30 4,0 g de 14-désoxy-14-azidoacétoxy-mutiline dans 50 ml d'acétate d'éthyle en présence de 1,5 g de palladium à 10% sur charbon. On concentre la solution d'acétate d'éthyle, on reprend par de l'eau, on élimine par filtration les substances non dissoutes et on alcalinise par addition de bicarbonate de sodium. 35 La 14-désoxy-14-aminoacétoxy-dihydro-mutiline qui précipite alors est recristallisée dans une petite quantité d'isopropanol;

elle fond à 178-182° (après décomposition). L'acétate fond à 166-172°.

Exemple 12

14-désoxy-14-diazoacétoxy-dihydro-mutiline

On dissout 0,3 g de 14-désoxy-14-aminoacétoxy-dihydro-mutiline dans 40 ml d'eau et 8 ml d'acide chlorhydrique 10 N, et on ajoute 0,1 g de nitrite de sodium tout en refroidissant, ce qui fait précipiter la 14-désoxy-14-diazoacétoxy-dihydro-mutiline qu'on filtre ensuite. L'analyse spectrale IR révèle une absorption à 2100 cm⁻¹.

Exemple 13

11-désoxy-11-acétoxy-mutiline

a) Diacétate de pleuromutiline

On met en suspension 10 g de pleuromutiline dans 60 ml d'anhydride acétique et tout en secouant on ajoute 2 gouttes d'acide sulfurique concentré ce qui provoque une élévation de la température. On laisse celle-ci revenir à la normale, on abandonne pendant la nuit et on élimine ensuite l'excès d'anhydride acétique à 50° sous le vide de la trompe à eau. Le résidu cristallise après addition de 50 ml d'eau et de 2 g de NaHCO₃. Après avoir essoré et séché, on recristallise dans l'hexane. Le diacétate de pleuromutiline ainsi obtenu fond à 142-145°.

b) 11-désoxy-11-acétoxy-mutiline

On chauffe à l'ébullition pendant 35 minutes 5 g de diacétate de pleuromutiline dans un mélange de 60 ml d'acétone et d'acide chlorhydrique 6 N dans le rapport 2:1. On évapore le solvant, ce qui donne la 11-désoxy-11-acétoxy-mutiline qui fond à 161-163°.

Exemple 14

30 14-désoxy-14-acétoxy-mutiline

a) 11,14-diacétate de mutiline

On ajoute 10 g de mutiline à 60 ml d'anhydride acétique, puis, sous bonne agitation, 2 gouttes d'acide sulfurique concentré. La solution s'échauffe fortement; on l'abandonne jusqu'au lendemain à la température ambiante: la plus grande partie du diacétate précipite sous forme cristalline. On l'essore, on le

lave avec une petite quantité d'alcool et on le sèche. Une autre partie du diacétate peut être isolée de la liqueur mère. Le 11,14-diacétate de mutiline fond à 206-208°.

b) 14-désoxy-14-acétoxy-mutiline

5 On dissout 4,0 g de 11,14-diacétate de mutiline dans 50 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 0,6 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau et on chauffe pendant 90 minutes à environ 100°. On obtient ainsi une solution limpide et jaune qu'on évapore; on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, 10 on lave et on sèche. On évapore le solvant, on traite le résidu par de l'éther et on essore. Après recristallisation dans une petite quantité d'acétone, la 14-désoxy-14-acétoxy-mutiline fond à 183-185°. De par ses propriétés, elle correspond en tous points au composé obtenu à l'exemple 9.

15 Exemple 15

14-désoxy-14-(méthylthio)acétoxy-mutiline

On dissout 10,6 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline dans 20 ml d'acétone, puis on ajoute une solution de 0,5 g de sodium dans 20 ml d'alcool absolu contenant en outre 20 1,2 ml de méthylmercaptan refroidi, tout en faisant passer un courant d'azote dans la solution. On filtre le mélange réactionnel, on chauffe le filtrat pendant 20 minutes à 50° et on l'évapore sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. On secoue le résidu entre de l'eau et de l'acétate d'éthyle et on évapore la 25 phase d'acétate d'éthyle. On obtient le produit brut sous forme d'une huile; il ne cristallise pas, même après chromatographie. Après purification, il se présente sur le chromatogramme en couche mince sous forme d'une tache progressant rapidement.

Exemple 16

30 14-désoxy-14-(p-hydroxyphénylthio)-acétoxy-mutiline

On ajoute à la température ambiante 10,6 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline, 3,15 g de thiohydroquinone et 30 ml d'acétone à une solution de 0,5 g de sodium dans 15 ml d'éthanol absolu, tout en faisant passer un courant d'azote purifié dans la 35 solution ainsi obtenue. Après cela on secoue et on filtre le mélange réactionnel. Après 10 minutes, on chauffe pendant 20 minu-

tes au bain-marie à 50-60° et on acidifie avec de l'acide acétique. Après évaporation on ajoute de l'eau et on extrait le produit de la réaction avec de l'acétate d'éthyle. On évapore à nouveau le solvant, ce qui donne une huile jaune qui cristallise lentement après addition d'eau. On sèche le produit cristallin ainsi obtenu dans l'exsiccateur et on le recristallise dans un mélange de chloroform et d'hexane. On obtient ainsi un produit qui se révèle homogène par chromatographie en couche mince mais dont le point de fusion est mal défini.

10 Analyse pectrale IR:

Bandes à 1735 et 1700 cm^{-1} (reste carbonyle)

Bandes à 1602, 1582 et 837 cm^{-1} (structure aromatique)

Exemple 1714-désoxy-14-[(2-carboxyphényl-thio)-acétoxy]-mutiline

15 On ajoute 1,5 g d'acide thiosalicylique à 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline dans 20 ml d'acétone. On mélange soigneusement la solution ainsi obtenue, on y fait passer un courant d'azote et on ajoute ensuite une solution de 0,46 g de sodium dans 40 ml d'éthanol absolu. On secoue le mélange réactionnel et on le maintient pendant 20 minutes à 50-60°. On élimine le précipité qui s'est formé, on concentre par évaporation, on reprend le résidu par de l'eau et on extrait la phase aqueuse successivement avec du toluène, de l'acétate d'éthyle et de l'hexane. Après acidification avec de l'acide chlorhydrique dilué il se forme un précipité que l'on remet en solution dans 200 ml d'eau additionnée de bicarbonate de sodium. Après filtration et acidification de la solution de bicarbonate de sodium, on obtient la 14-désoxy-14-[(2-carboxyphényl-thio)-acétoxy]-mutiline.

30 Poids moléculaire:

calculé: 514

trouvé: 492

Exemple 1814-désoxy-14-[(2,5-dihydroxyphényl-thio)-acétoxy]-mutiline

On dissout 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline et 1,42 g de 2-mercaptop-hydroquinone dans 20 ml d'acétone anhydre et on ajoute, à l'abri de l'oxygène, une solution

fraîchement préparée d'éthylate de sodium (à partir de 0,46 g de sodium et de 20 ml d'éthanol absolu). On laisse la réaction se terminer en abandonnant la solution pendant 6 heures à 20°, puis on acidifie à l'aide de quelques gouttes d'acide acétique à 50%. On évapore ensuite le mélange réactionnel et on traite le résidu par de l'eau. On purifie le produit huileux qui a précipité, par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Analyse spectrale IR:

Bandes à 1715 cm^{-1} (reste carbonyle). La bande large présente 10 des inflexions à 1690, 1725 et 1740 cm^{-1} , large bande à 1635 cm^{-1} ; bandes à 870, 820 et 785 cm^{-1} (structure aromatique).

Exemple 19

14-désoxy-14-[(2,4-dihydroxyphényl-thio)-acétoxy]-mutiline

En opérant selon le procédé décrit à l'exemple 18 mais 15 en faisant réagir 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline et 1,42 g de 2,4-dihydroxy-thiophénol dans 20 ml d'acétone anhydre en présence d'une solution de 0,46 g de sodium dans 20 ml d'éthanol absolu, on obtient la 14-désoxy-14-[(2,4-dihydroxy-phényl-thio)-acétoxy]-mutiline. Pour la purifier, on la dissout 20 dans le chloroforme ou l'acétate d'éthyle et on la recristallise par addition d'hexane.

Chromatographie en couche mince sur plaques G de gel de silice:
Liquide de développement: Ether diéthylique saturé d'eau.

Valeurs R_f : Composé dihydroxy 0,35

25	Pleuromutiline	0,40
	Mutiline	0,58

Le point de fusion est mal défini à cause de la décomposition du composé. On peut poursuivre la purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Exemple 20

14-désoxy-14-[(2,3-dihydroxypropyl-thio)-acétoxy]-mutiline

On fait réagir 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline avec 1 ml de thioglycérine dans 15 ml d'acétone en présence d'une solution de 0,24 g de sodium dans 20 ml d'éthanol absolu. Il se forme immédiatement un précipité de tosylate de sodium. On filtre alors le précipité, on évapore le mélange

réactionnel et on traite le résidu par de l'eau. Il se forme un précipité huileux qui ne cristallise pas.

Exemple 21

14-désoxy-14-[(2-hydroxyéthyl-thio)-acétoxy]-mutiline

5 On fait réagir 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline avec 0,78 g de 2-mercaptop-éthanol dans 15 ml d'acétone en présence d'une solution de 0,24 g de sodium dans 20 ml d'éthanol absolu; on obtient immédiatement un précipité de tosylate de sodium. On filtre ensuite le précipité, on évapore le mélange
10 réactionnel et on traite le résidu par de l'eau, ce qui provoque la formation d'un précipité huileux qu'on ne peut pas faire cristalliser.

Exemple 22

14-désoxy-14-[(carboxyméthyl-thio)-acétoxy]-mutiline

On ajoute 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline, 0,9 ml d'acide thioglycolique fraîchement distillé et 15 ml 15 d'acétone à une solution de 0,5 g de sodium dans 20 ml d'éthanol absolu et on agite pendant 15 minutes à la température ambiante, puis 15 minutes à 50°. On élimine le précipité qui se forme, on évapore le solvant, on reprend le résidu par de l'eau, on 20 l'extract avec du toluène et on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide acétique dilué. On obtient ainsi un précipité gélatineux qui ne cristallise pas. On le reprend par de l'acétate d'éthyle, ce qui donne, après séchage et évaporation du solvant, une huile visqueuse.

Exemple 23

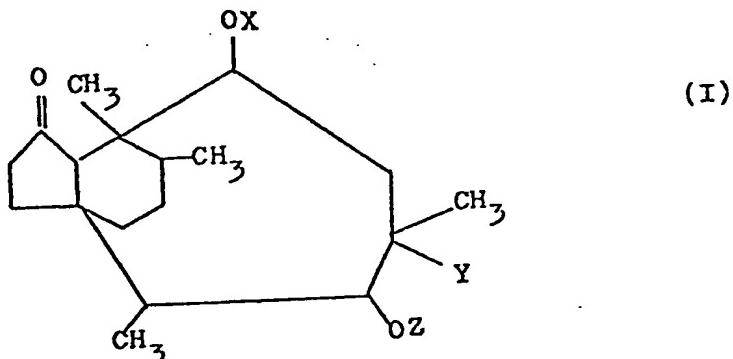
14-désoxy-14-[(N,N-tétraméthylène-thiocarbamoyl-thio)-acétoxy]-mutiline

On dissout 5,3 g de 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline et 1,7 g de N,N-tétraméthylène-dithiocarbamate de sodium dans 20 ml de diméthylformamide, ce qui provoque un net 30 réchauffement de la solution. On maintient le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 50° et on le verse dans de l'eau glacée, ce qui fait précipiter le produit de la réaction qu'on essore peu de temps après et qu'on lave à l'eau.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés de la pleuromutiline caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I

5



10

dans laquelle

X représente l'hydrogène ou l'un des groupes

15

$-\text{CO}-\text{CH}=\text{N}$, $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}_1$, $-\text{CO}-\text{R}_2$,

dans lesquels

20

R_1 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, $-\text{S}-\text{CS}-\text{O}-\text{(C}_1 \text{ à C}_5\text{)}\text{alkyle}$, (N,N -tétraméthylène-thiocaramoyl)-thio, $-\text{S-phenyle}$ éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles, $-\text{S-pyridyle}$, $-\text{S-benzyle}$ ou $-\text{S-(C}_1 \text{ à C}_5\text{)}\text{-alkyle}$ éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle, et

25

R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représente soit un groupe vinyle, soit, si X signifie un

groupe $-\text{CO}-\text{CH}=\text{N}$ ou $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, un groupe éthyle, et

30 Z représente soit l'hydrogène, soit, si X signifie l'hydrogène, le groupe acétyle.

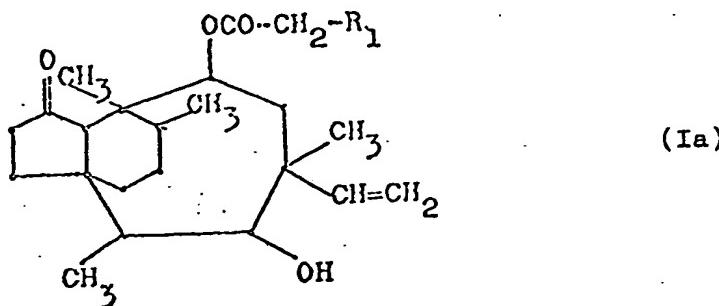
2.- Les nouveaux dérivés de la pleuromutiline répondant

à la formule Ia

35

(formule Ia voir page suivante)

5

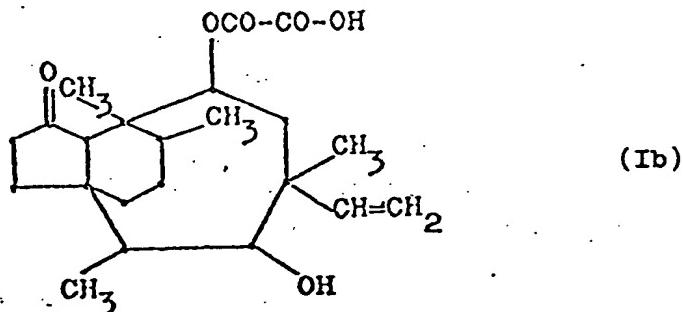


- 10 dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, -S-CS-O-(C₁ à C₅)alkyle, (N,N-tétraméthylène-thiocarbamoyl)-thio, -S-phényle éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles, -S-pyridyle, -S-benzyle ou -S-(C₁ à C₅)alkyle éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle.
- 15

3.- Le nouveau dérivé de la pleuromutiline de formule Ib

20

25

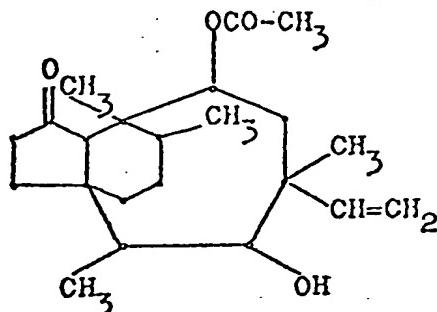


4.- Le nouveau dérivé de la pleuromutiline de formule Ic

35

(formule Ic voir page suivante)

5

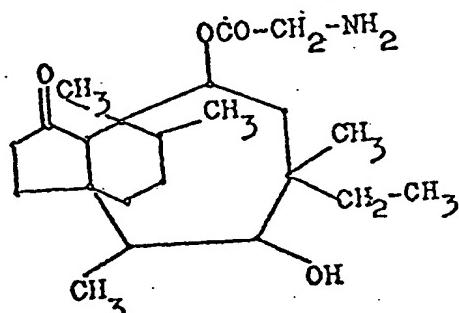


(Ic)

10

5.- Le nouveau dérivé de la pleuromutiline de
formule Ie

15

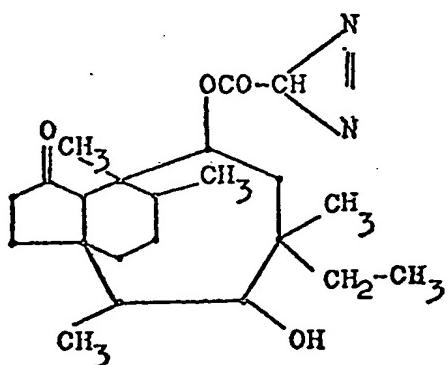


(Ie)

20

6.- Le nouveau dérivé de la pleuromutiline de
formule Ig

25



(Ig)

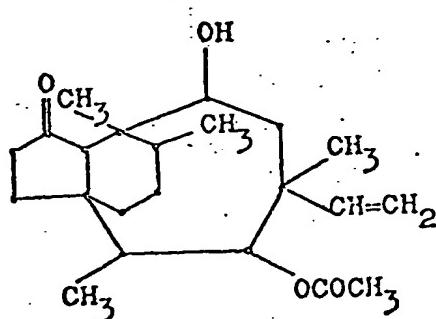
30

7.- Le nouveau dérivé de la pleuromutiline de
formule Ih

35

(formule Ih voir page suivante)

5

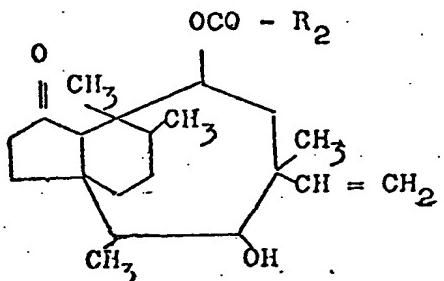


(Ih)

10

8.- Les nouveaux dérivés de la pleuromutiline répondant à la formule Ik

15



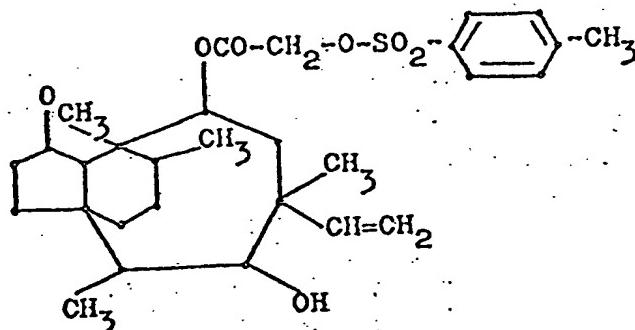
(Ik)

20

dans laquelle R₂ représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone.

9.- La 14-désoxy-14-tosyloxyacétoxy-mutiline répondant à la formule II

30

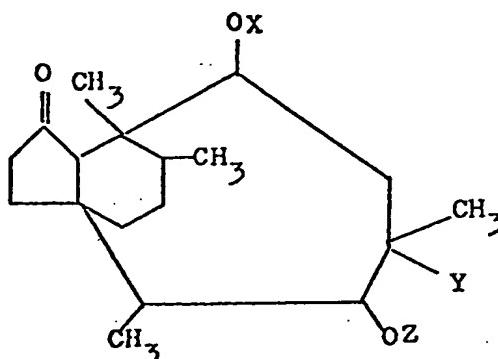


(II)

35

10.-Un procédé de préparation des dérivés de la pleuromutiline répondant à la formule I

5



(I)

10 dans laquelle

X représente l'hydrogène ou l'un des groupes

$$\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ -\text{CO}-\text{CH}-\text{N} \\ || \\ \text{N} \end{array}, \text{ -CO-CO-OCH}_3, \text{ -CO-CO-OH}, \text{ -CO-CH}_2-\text{R}_1, \text{ -CO-R}_2,$$

dans lesquels

15 R_1 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, $-\text{S-CS-O-(C}_1 \text{ à C}_5\text{)alkyle}$, (N,N -tétraméthylène-thiocarbamoyl)-thio, $-\text{S-phenyle}$ éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles, $-\text{S-pyridyle}$, $-\text{S-benzyle}$ ou $-\text{S-(C}_1 \text{ à C}_5\text{)alkyle}$ éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle, et

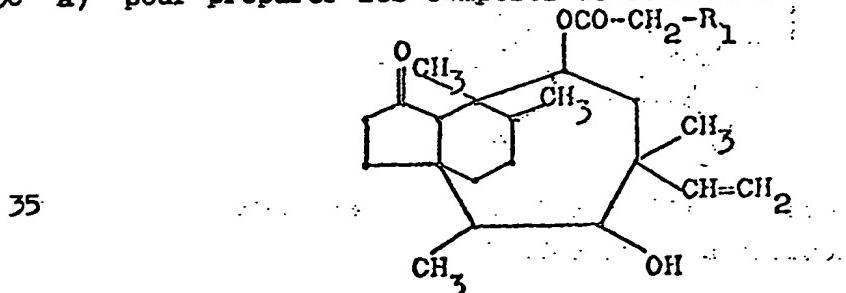
20 R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

25 Y représente soit un groupe vinyle, soit, si X signifie un

$$\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ -\text{CO}-\text{CH}-\text{N} \\ || \\ \text{N} \end{array} \text{ ou } -\text{CO-CH}_2-\text{NH}_2, \text{ un groupe éthyle, et}$$

Z représente soit l'hydrogène, soit, si X signifie l'hydrogène, le groupe acétyle, caractérisé en ce que

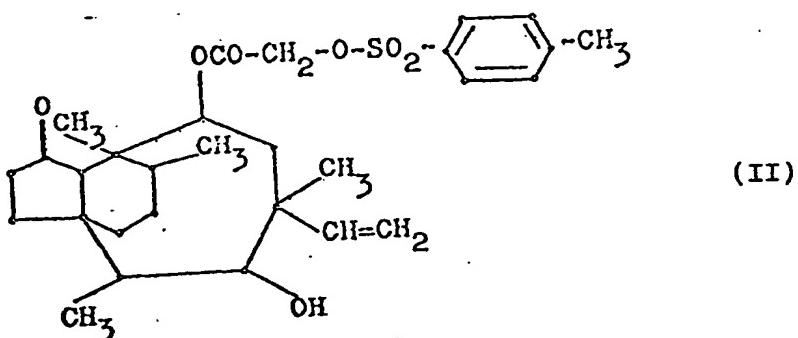
30 a) pour préparer les composés de formule Ia



(Ia)

dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, -S-CS-O-(C₁ à C₅)alkyle, (N,N-tétraméthylène-thiocarbamoyl)-thio, -S-phényle éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles, -S-pyridyle, -S-benzyle ou -S-(C₁ à C₅)alkyle éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle, on fait réagir la 1⁴ désoxy-1⁴-tosyloxyacétoxy-mutiline de formule II

10



15

avec des composés de formule III

20



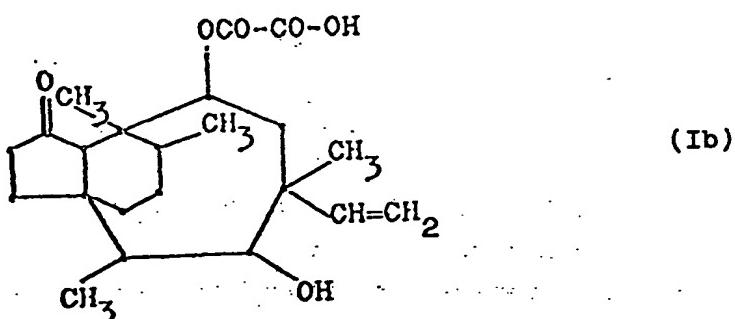
(III)

dans laquelle R₁ a la signification déjà donnée et Me représente un métal alcalin,

b) pour préparer le composé de formule Ib

25

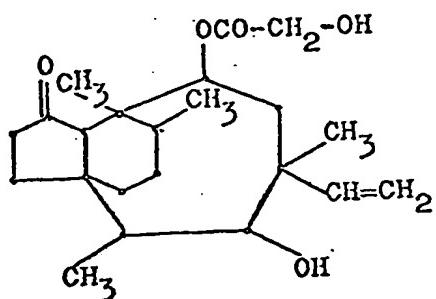
30



35

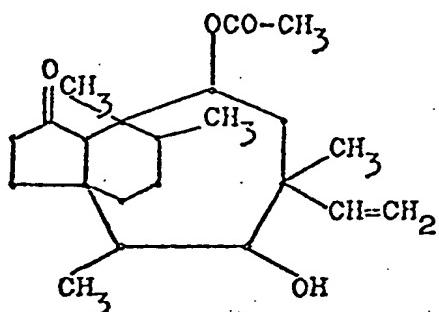
on oxyde la pleuromutiline de formule IV

5



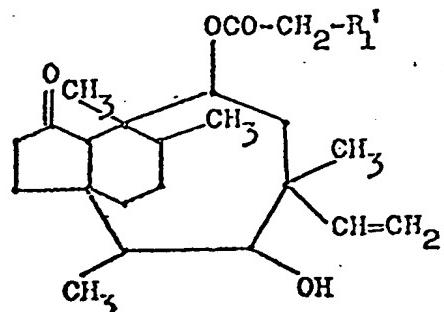
10 c) pour préparer le composé de formule Ic

15



20 on réduit les composés de formule Id

25



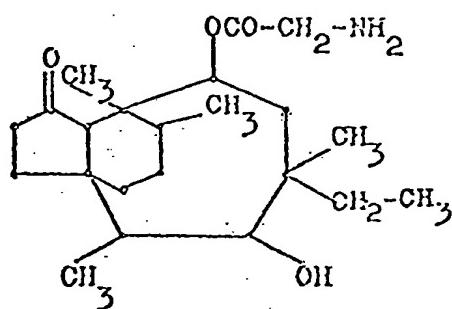
30 dans laquelle R₁ représente un atome de brome, d'iode, ou un reste thiocyanato,

d) pour préparer le composé de formule Ie

35

(formule Ie voir page suivante)

5

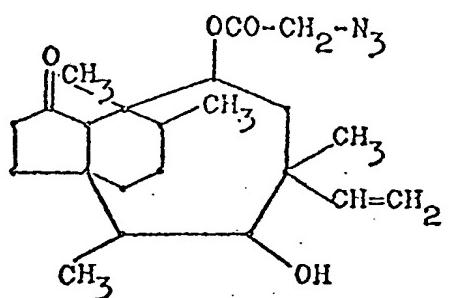


(Ie)

10

on hydrogène le composé de formule If

15

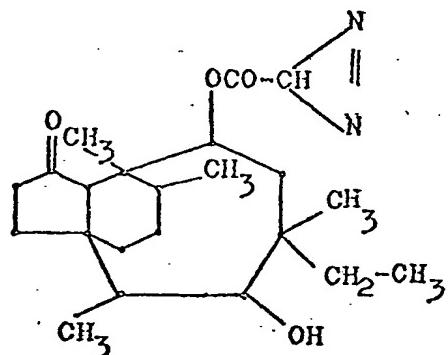


(If)

20

e) pour préparer le composé de formule Ig

25



(Ig)

30

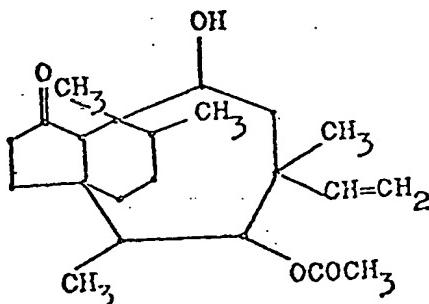
on diazote le composé de formule Ie,

f) pour préparer le composé de formule Ih

35

(formule Ih voir page suivante)

5

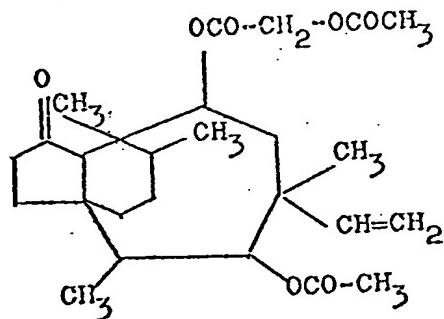


(Ih)

10

on saponifie sélectivement le composé de formule V

15

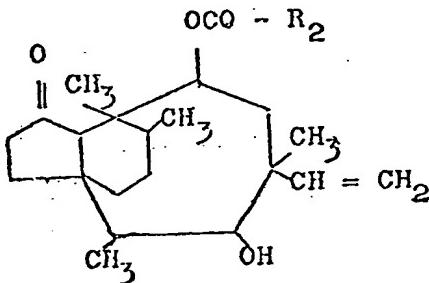


(V)

20

g) pour préparer les composés de formule Ik

25

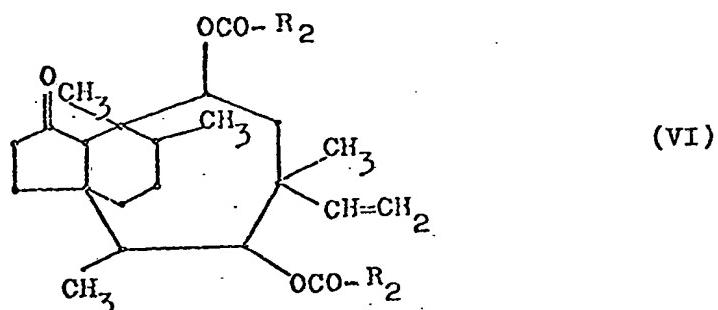


(Ik)

30

35 dans laquelle R₂ représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, on saponifie sélectivement des composés de formule VI

5

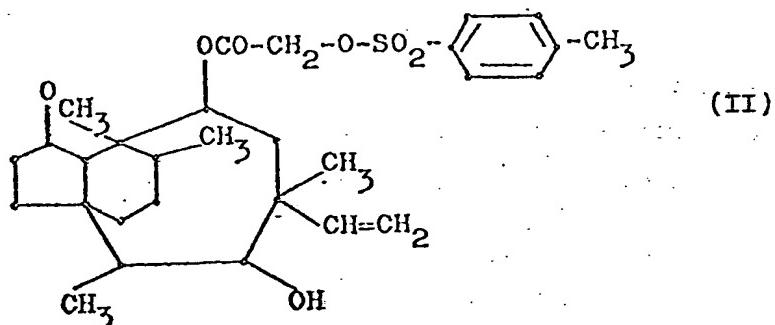


10

dans laquelle R₂ a la signification précédemment donnée.

11.- Un procédé de préparation de la 14-désoxy-14-tosyloxycacetoxy-mutiline répondant à la formule II

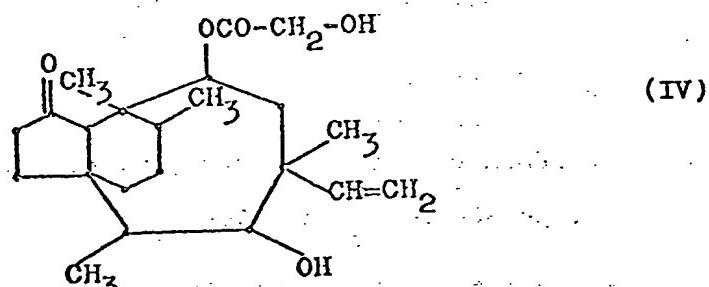
15



20

caractérisé en ce qu'on fait réagir la pleuromutiline de
25 formule IV

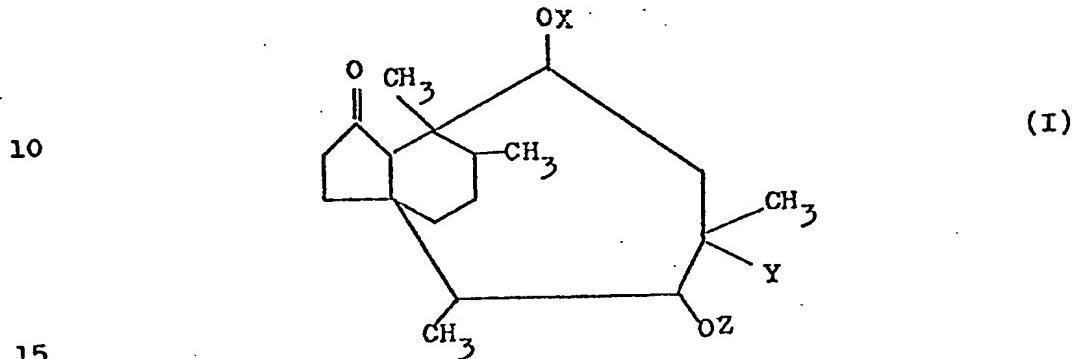
30



35

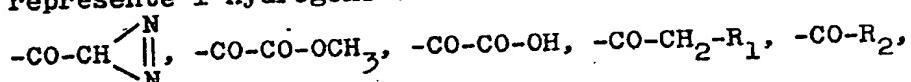
avec le chlorure de p-toluène-sulfonyle.

12.- Un médicament vétérinaire utilisable en particulier pour l'action qu'il exerce contre les germes pathogènes des animaux et caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la pleuromutiline répondant à la formule I



15 dans laquelle

X représente l'hydrogène ou l'un des groupes



20 dans lesquels

R_1 représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, $-\text{S-CS-O-(C}_1 \text{ à C}_5\text{)}\text{-alkyle}$, ($\text{N,N-tétraméthylène-thiocarbamoyl}$)-thio, $-\text{S-phenyle éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles}$, $-\text{S-pyridyle}$, $-\text{S-benzyle}$ ou $-\text{S-(C}_1 \text{ à C}_5\text{)-alkyle éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle}$, et

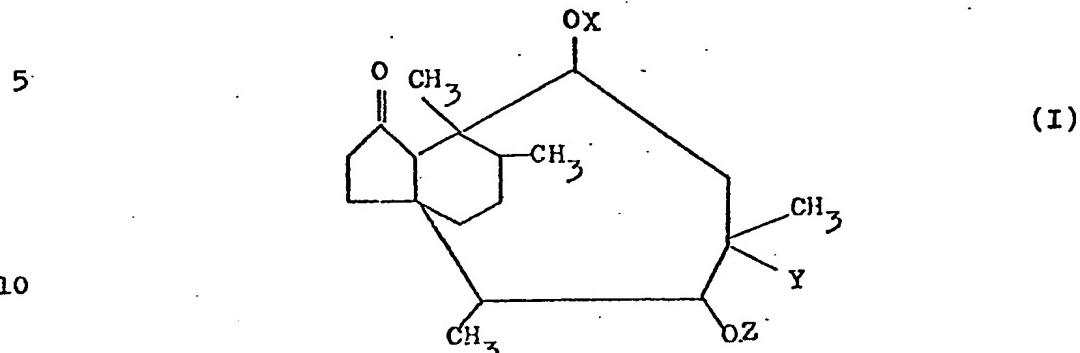
25 R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

30 Y représente soit un groupe vinyle, soit, si X signifie un groupe $-\text{CO-CH}_2-\text{NH}_2$ ou $-\text{CO-CH}_2-\text{NH}_2$, un groupe éthyle, et

35 Z représente soit l'hydrogène, soit, si X signifie l'hydrogène, le groupe acétyle.

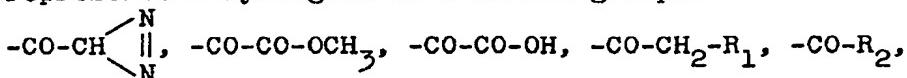
13.- Un mélange alimentaire destiné aux animaux et

caractérisé en ce qu'il contient, à titre d'additif, un dérivé de la pleuromutiline répondant à la formule I



dans laquelle

X représente l'hydrogène ou l'un des groupes



dans lesquels

R₁ représente un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupe thiocyanato, diazo, azido, amino, -S-CS-O-(C₁ à C₅)alkyle, (N,N-tétraméthylène-thiocarbamoyl)-thio, -S-phényle éventuellement substitué par un reste carboxyle ou par un ou deux restes hydroxyles, -S-pyridyle, -S-benzyle ou -S-(C₁ à C₅)-alkyle éventuellement substitué par un reste amino, hydroxyle et/ou carboxyle, et

25 R_2 représente un groupe alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représente soit un groupe vinyle, soit, si X signifie un groupe $\text{-CO-CH}_2\text{--NH}_2$, un groupe éthyle, et

30 Z représente soit l'hydrogène, soit, si X signifie l'hydrogène, le groupe acétyle.